

48th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

4 – 7 JUNE 2025 | MILAN, ITALY

Pharmacologie du traitement fœtal dans la mucoviscidose. Rapport de l'étude MODUL-CF.

Isabelle Sermet-Gaudelus (Paris, France)

Thérapie fœtale in utero : Ce qui est connu



Résolution de ileus meconial par administration de ETI à la mère

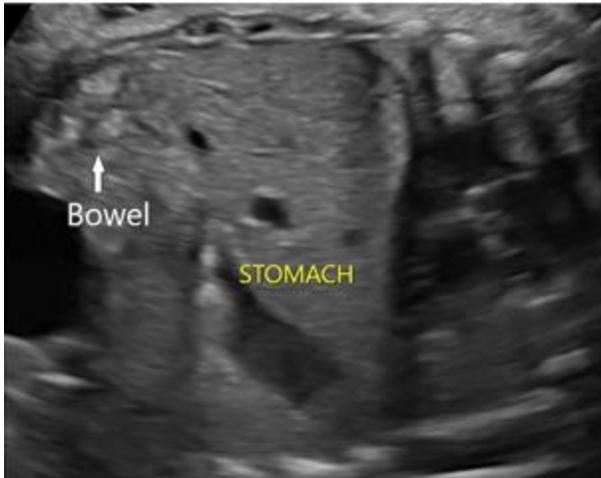
Szentpetery et al, JCF 2022

Gomez-Montes et al, Fetal Diagn Ther 2023

Pas forcément toujours: date d'introduction et durée du traitement

Metcalf et al. JCF 2024

Ren et al. CHOP 2024



Dans certains cas préservation de la fonction pancréatique et des canaux déférents

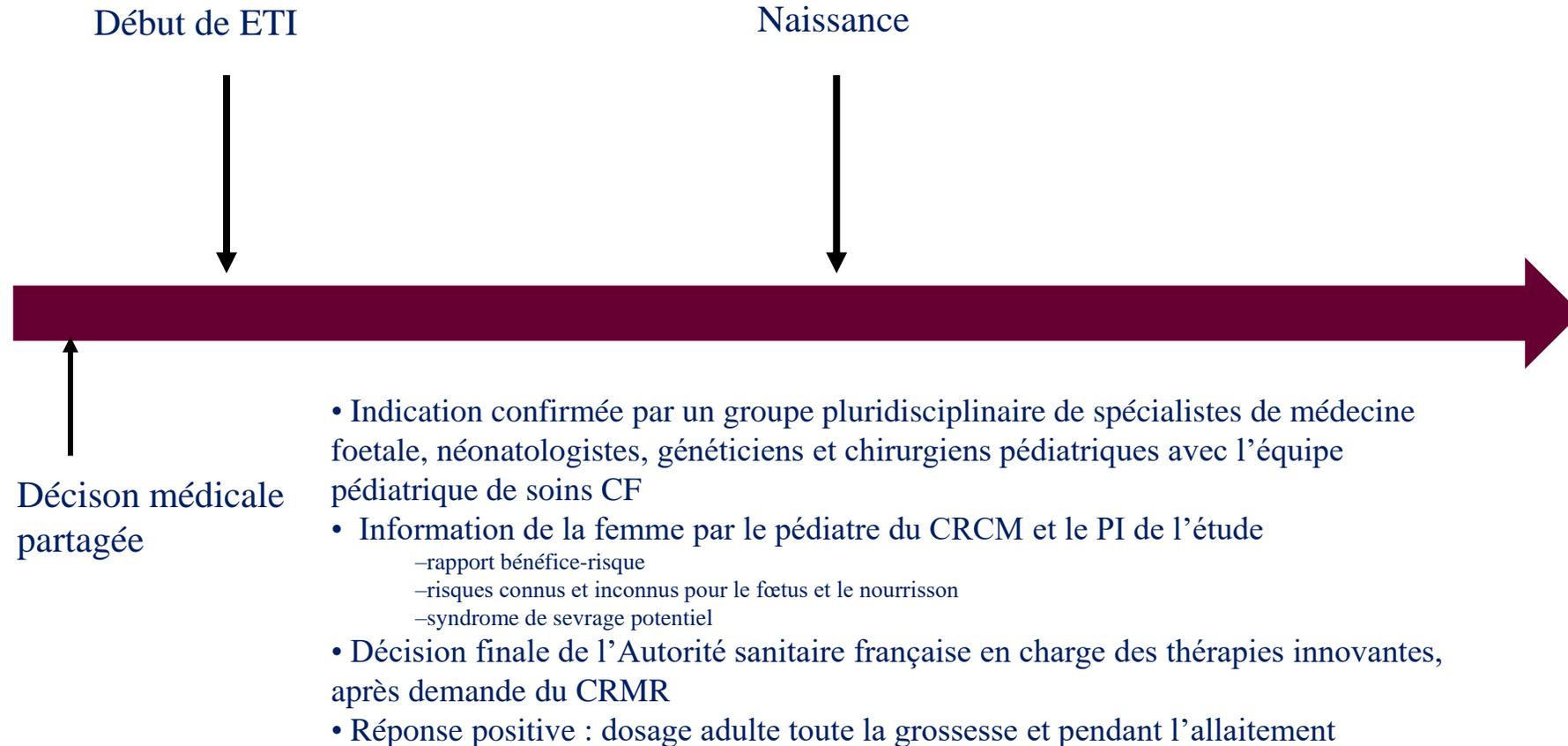
Fortner et al. JCF 2021

Kowalik et al. JCF 2024

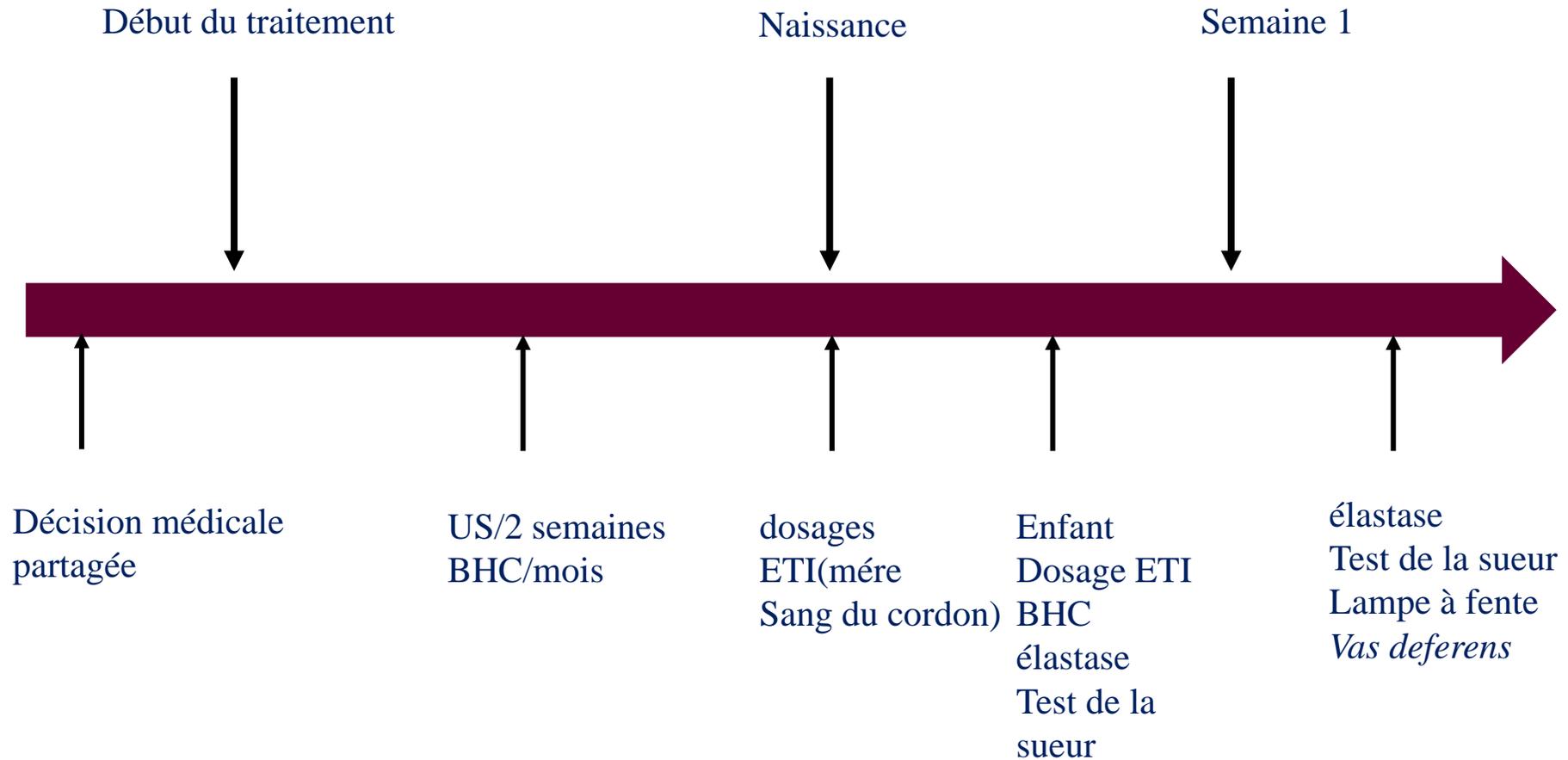
Effet bénéfique si allaitement, peu de données encore ?

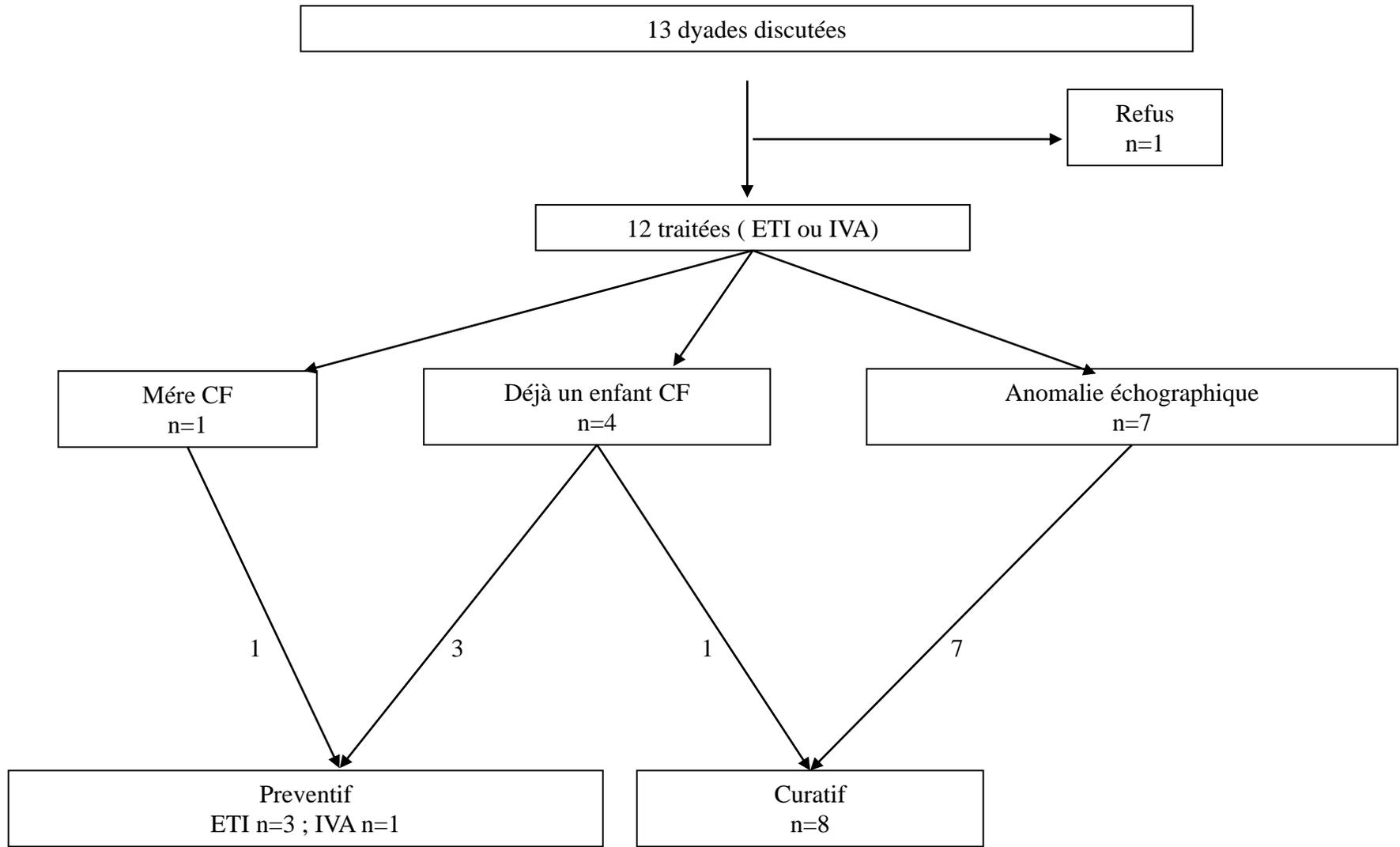
Szentpetery et al, JCF 2022, NACFC 2024

Recommandations – Modul-CF



In utero Modul-CF





Mères

Sex	Fœtus génotype (Mother/Father)	DNA sampling (wa)
Curative n= 8		
M	F508del/F508del	Amniocentesis (27/2)
M	F508del/F508del	Amniocentesis (26/1)
M	F508del/F508del	Amniocentesis (33/1)
M	c2959- 2960dup/F508del	Amniocentesis (25/0)
M	F508del/G452P	Amniocentesis (31/0)
F	M1V/F508del- Q1313K	Amniocentesis (30/6)
F	F508del/F508del	Amniocentesis (25/0)
F	G542X/F508del	CVS (12/5)
Preventative n= 4		
F	F508del/E822X	CVS (12/0)
F	F508del/R334W	NIPD (16/0)
F	F508del/G551D	CVS (16/0)
F	F508del/Alu Exon 14	CVS (12/5)

Age maternel médian: 31[5.2] ans.

Diagnostic de foetus CF

- Amniocentese: n=9
- Biopsie de villosités choriales: n=3
- Diagnostic prénatal: n=1

Indication préventive

- Mère ayant déjà un enfant CF
- Mère CF avec un partenaire F508del

Genotype

- F508del +/+ : n= 4
- F508del/MF: n= 7
- F508del/R334W: n=1

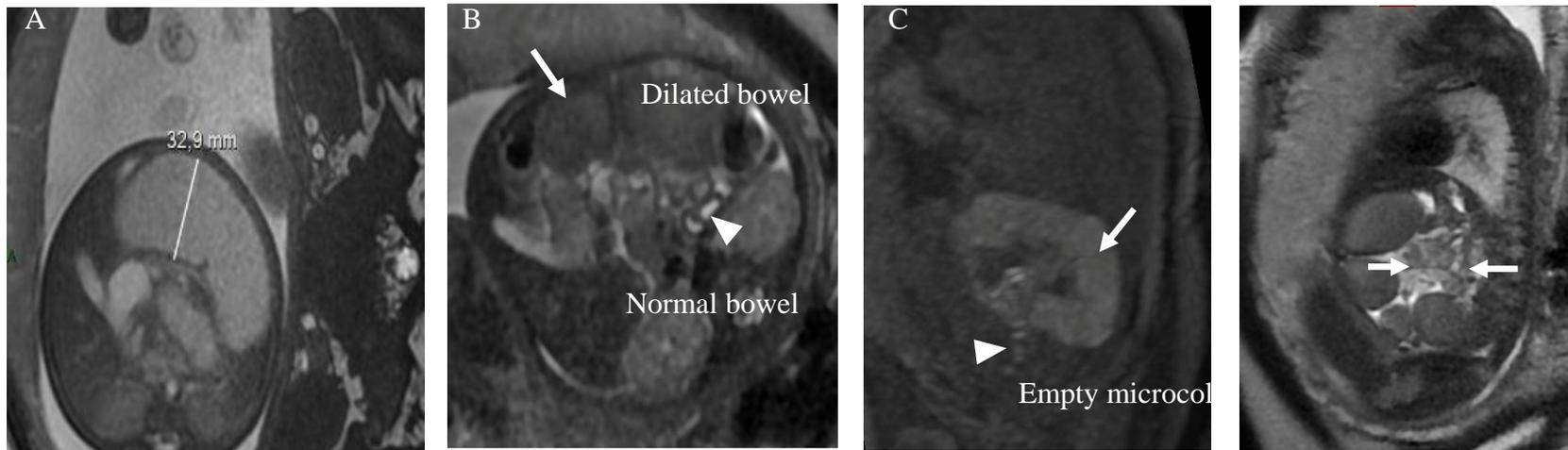
Mères

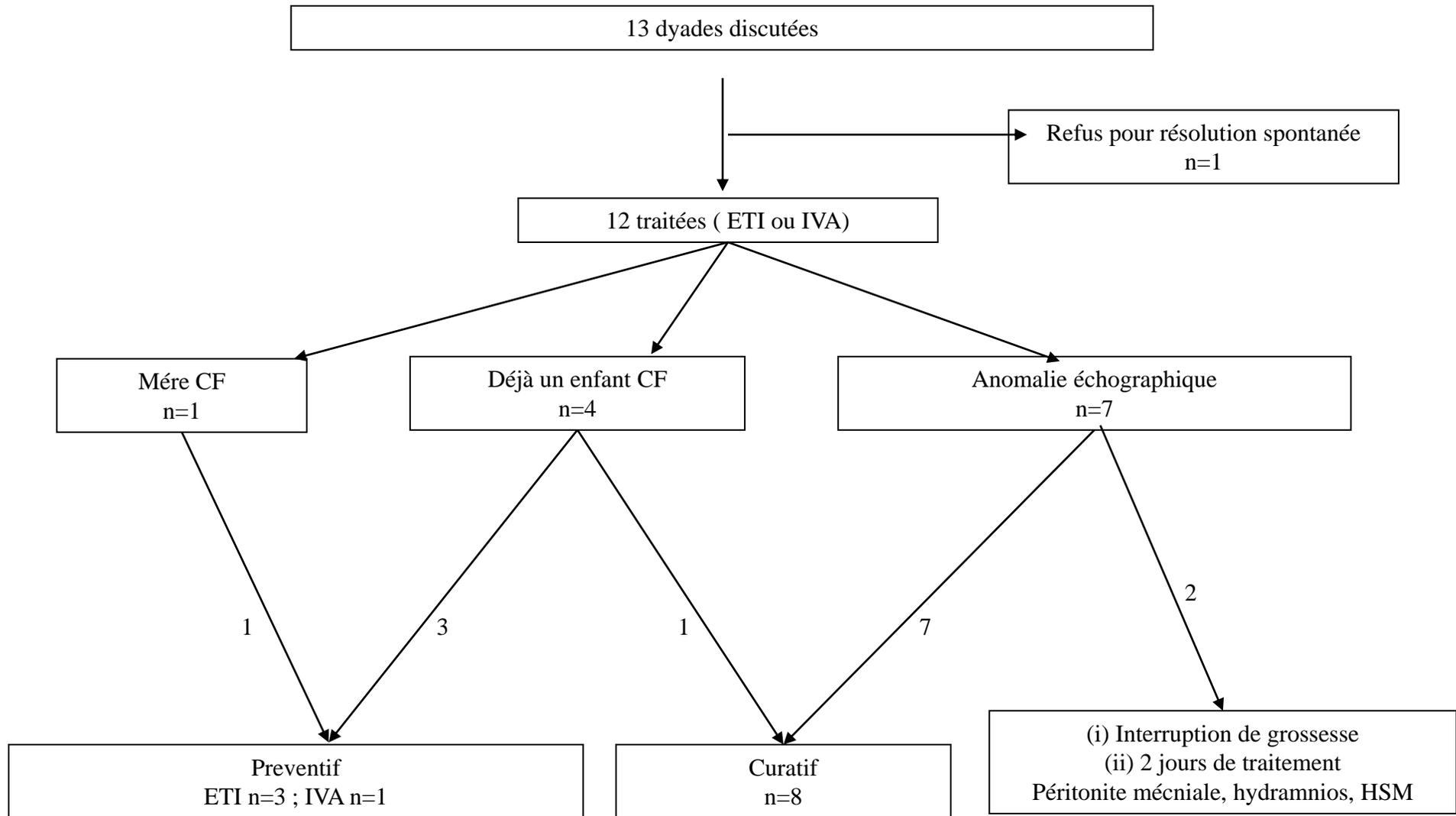
1st abnl US (wa)	Term at HEMT request/obtention (wa)	HEMT	Mother tolerance
Curative			
23/0	33/3 wa to 33/6 wa	ETI,	Good, normal LFTs
24/0	29/5 wa ; 30/0 wa	ETI	Good, normal LFTs
32/2	36/0 wa ; 36/2 wa	ETI	Good, normal LFTs
24/0	30/0wa ; 31/1 wa	ETI	Prurit, stop at Day13
22/6	33/3 wa ; 33/5 wa	ETI	Good, normal LFTs
19/0	33/4 wa ; 34/3 wa	ETI	Good, normal LFTs
22/0	28/4 wa ; 28/5 wa	ETI	Good, normal LFTs
25/0	26/1 wa; 28/1wa	ETI	Good, normal LFTs
Preventatiive			
NA	25/0 wa ; 29/0wa	ETI	Good, normal LFTs
NA	25/0; 26/6 wa	ETI	Good, normal LFTs
NA	31/4 wa; 32/6 wa	IVA	Good, normal LFTs
NA	18/6 wa ; 19/0wa	ETI	Good, normal LFTs

- Autorisation en 3[8.2] jours
- Groupe curatif
 - Intervalle entre la 1ere écho anormale et le début du traitement: 48.5[42.5] jours.
 - Traitement débuté entre 29 and 36 sa
- Groupe préventif
 - Intervalle entre le diagnostic et le début du traitement : 75[30.5] days.(5 à 16 sam)
 - Traitement débuté entre 19 et 32/6 sam

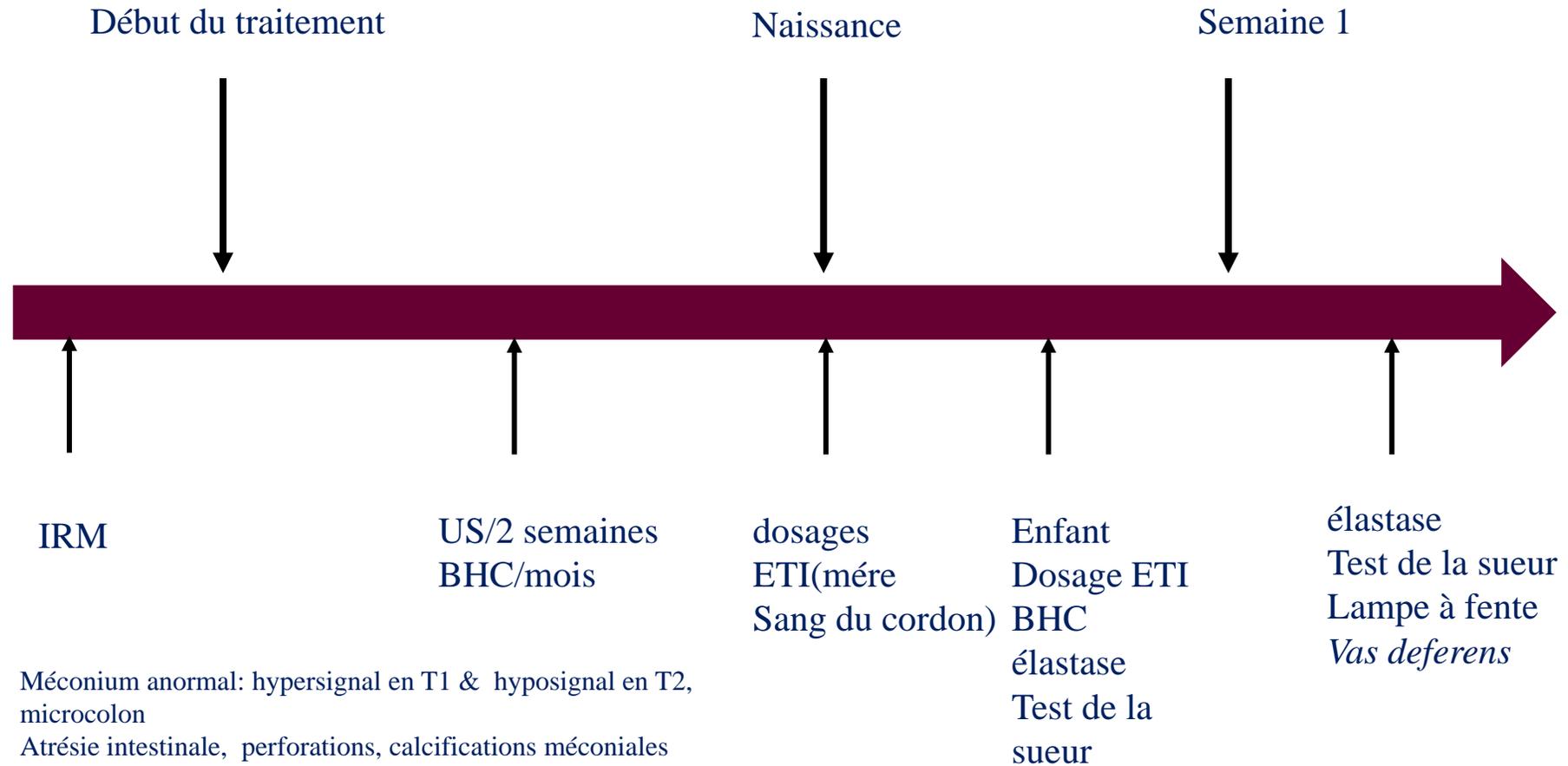
Cas clinique

Augmentation de la dilatation à J4 début du traitement mais perception de diminution des mouvements foetaux dès H4
en échographie : majoration majeure de la dilatation,
Hypopéristaltisme
IRM : interruption brutale du diamètre, microcolon vide
Probable volvulus





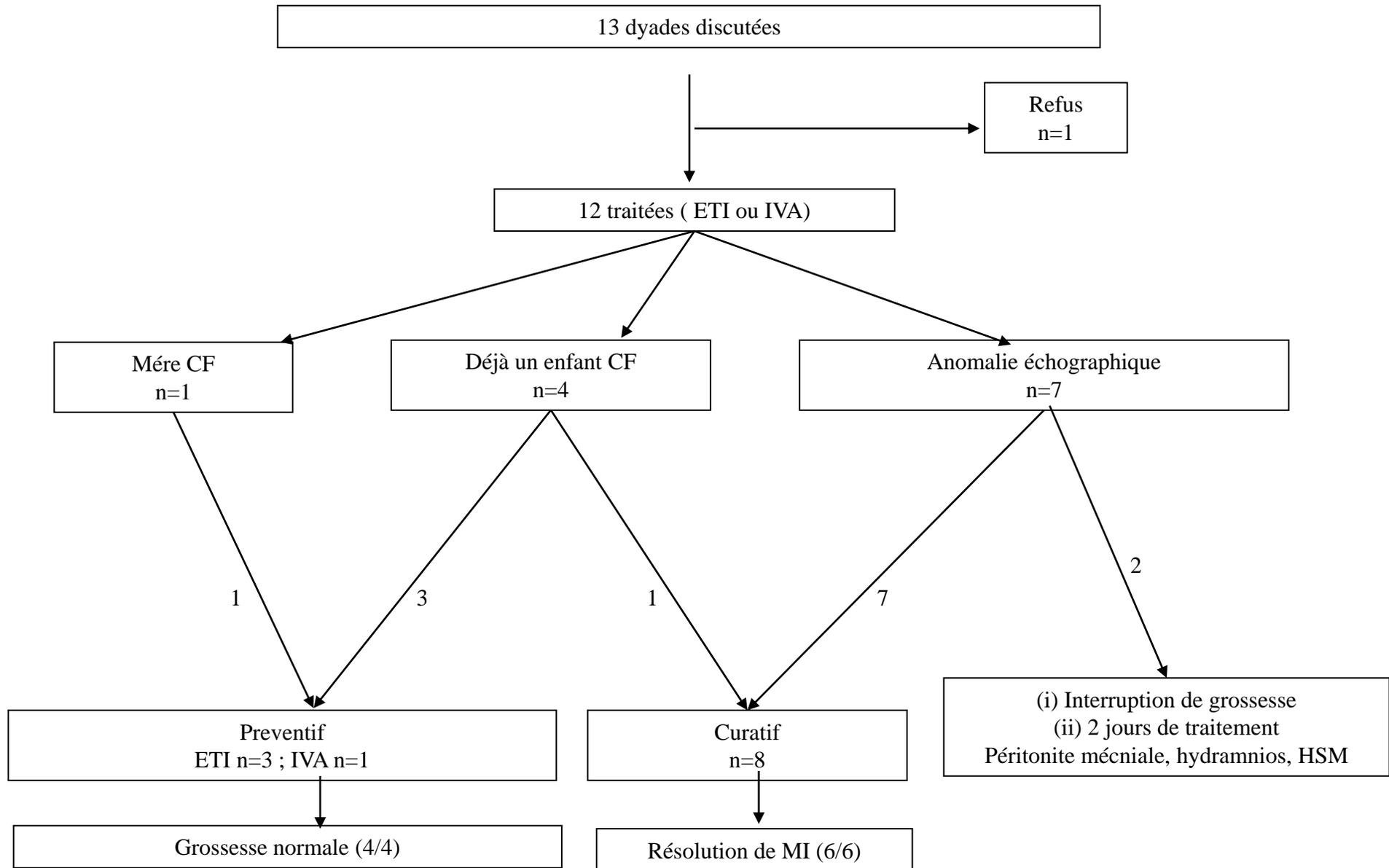
In utero Modul-CF



6 cas « curatifs »

HEMT initiation	Initial abnormal US	1st nl US post ETI
33/6	27/2 wa DIL(no); GB (NA)	35/1 ; 5 d
31/1	24/0 wa DIL(10); GB (yes)	33/0 ; 14 d
33/6	22/5 wa DIL(No); GB (no) ;	36/0 ; 15 d
34/3	19/0 wa : DIL(no); GB (NA)	37/1 ; 26 d
28/5	22/6 wa DIL(6 mm); GB (yes)	33/5 ; 3 d
28/1	25/0 wa DIL(7 mm); GB (NA)	30/1 ; 14 d

- Hyperéchogénicité (grade 2: similaire à os)
 - Dilatation (DIL) (n = 6)
 - Absence de visualisation de vésicule biliaire (n = 1).
- TOUS: resolution of de l'hyperéchogénicité et de la dilatation après un délai median de 14[10] jours



Concentrations de ETI à l'accouchement

Hrs Post last intake		Mother at 2/5 days post initiation	Mother at delivery 3 to 23 h	Blood cord 2 to 16 h	Neonate within 21 to 96 h
ELX	nb sample	6	7	6	8
	concentration, mg/L	3.26 [2.44-3.88] (1.62-6.26)	3.64 [3.32-4.80] (2.87-6.15)	1.55 [1.33-1.78] (1.15-2.48)	1.14 [0.48-1.7] (0.36-2.21)*
	time since last maternal administration, hours	13.9 [4.3-23.9] (4.0-24.0)	11.4 [6.9-19.9] (3.0-26.0)	15.4 [7.6-17.5] (1.9-16.2)	55 [29.1-76.6] (21.0-96.5)
TEZ	nb sample	6	7	6	8
	concentration, mg/L	0.89 [0.64-3.12] (0.32-5.05)	0.79 [0.58-1.45] (0.34-1.87)	1.36 [1.24-1.46] (0.98-1.69)	1.32 [0.98-1.6] (0.73-1.95)
	time since last maternal administration, hours	13.9 [4.3-23.9] (4.0-24.0)	11.4 [6.9-19.9] (3.0-26.0)	15.4 [7.6-17.5] (1.9-16.2)	55 [29.1-76.6] (21.0-96.5)
IVA	nb sample	8	8	7	9
	concentration, mg/L	0.40 [0.34-0.57] (0.1-1.67)	0.40 [0.33-0.56] (0.2-0.88)	0.19 [0.14-0.26] (0.11-0.44)	0.16 [0.12-0.21] (0.06-0.41)*
	time since last maternal administration, hours	8.1 [4.3-12.0] (4.0-12.8)	7.8 [6.4-11.4] (3.0-23.0)	8.9 [6.4-12.6] (1.9-16.2)	36.8 [29.8-76.0] (21.0-96.5)
Proportion de prélèvement > aux seuils attendus					
ELX		83%	100%	100%	
TEZ		67%	56%	17%	
IVA		100%	100%	100%	

Nouveau né

- Age gestationnel: de 35/0 à 39/0 semaines
- Poids à naissance: de -2.6 to -1.2 z-score.
- Pas de syndrome de sevrage
- Emission du meconium dans les 48 heures
- TS 1ere semaine : intermédiaire ou autour de 60 mmol/L, s'élève ensuite au 1er mois
- TIR < 60 ng/ml chez 6/11 : faux négatifs
- Elastase < 200ng/g sauf chez BB F508Del/R334W
- Pas de *vas deferens* identifié
- Hyperbilirubinémie non conjuguée , : n=2; elevation de GGT n=2; anomalies résolues à J10
- LAF : normale chez tous
- 2 BBs allaités
 - IVA, ELX undetectable
 - TEZ : 1.69 and 1.14 mg/L (3-10)

Conclusion

- Résolution du MI
- Une hyper échogénicité isolée peut se résoudre, moins probablement si elle persiste plusieurs semaines
- Surveiller la tolérance fœtale lors de l'initiation de ETI en raison du risque potentiel d'augmentation de la dilatation de la boucle
- Complication potentielle de ETI
 - Dilatation en amont d'un méconium très impacté /atrésie/volvulus
 - IRM : imagerie à haute résolution de la cavité abdominale et du contenu intra-abdominal plus sensible que écho pour détecter un fœtus à risque
- Surveiller l'aggravation de la dilatation de l'anse à l'administration de ETI
- Transfert transplacentaire élevé pour TEZ, moyen pour IVA, ELX
- Les enfants sont tous insuffisamment pancréatiques, probablement car introduction trop tardive (au 2eme trimestre)
- Faible concentration plasmatique chez les nourrissons allaités
- Pas d'observations alarmantes chez le NN ni pour le poumon, ni le neurodev
- Accumuler des données sur la sécurité à long terme, telles que les conséquences fonctionnelles cérébrales ou pulmonaires

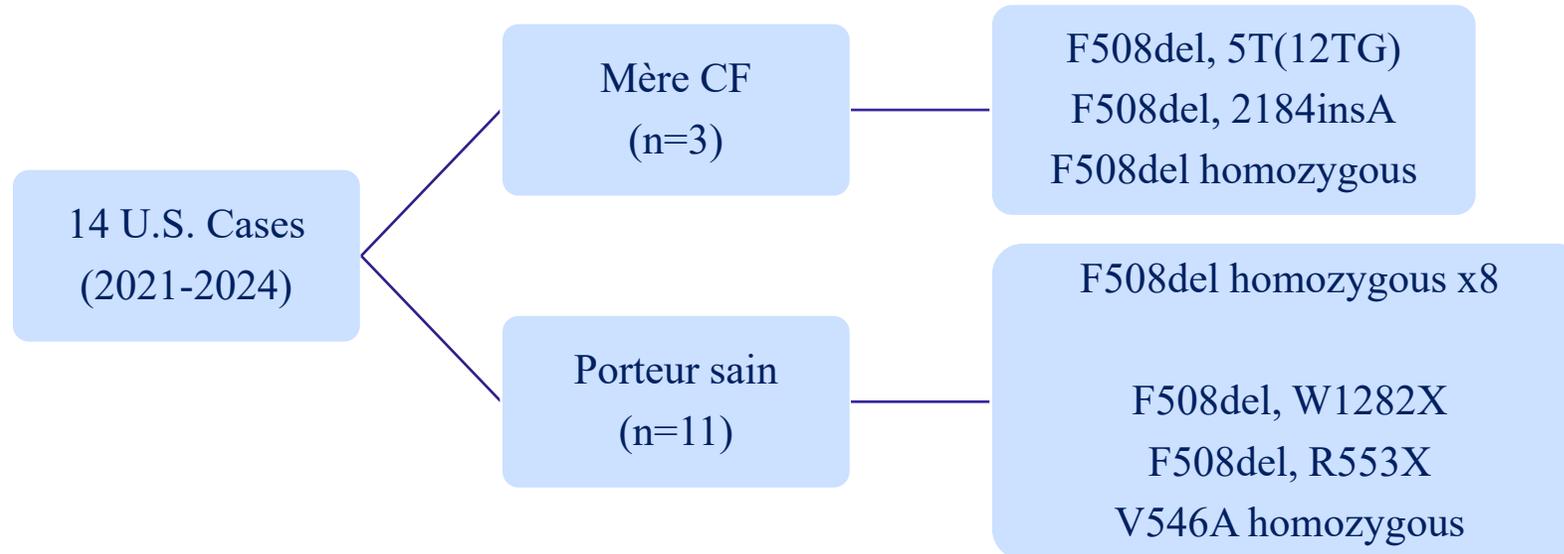
48th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

4 – 7 JUNE 2025 | MILAN, ITALY

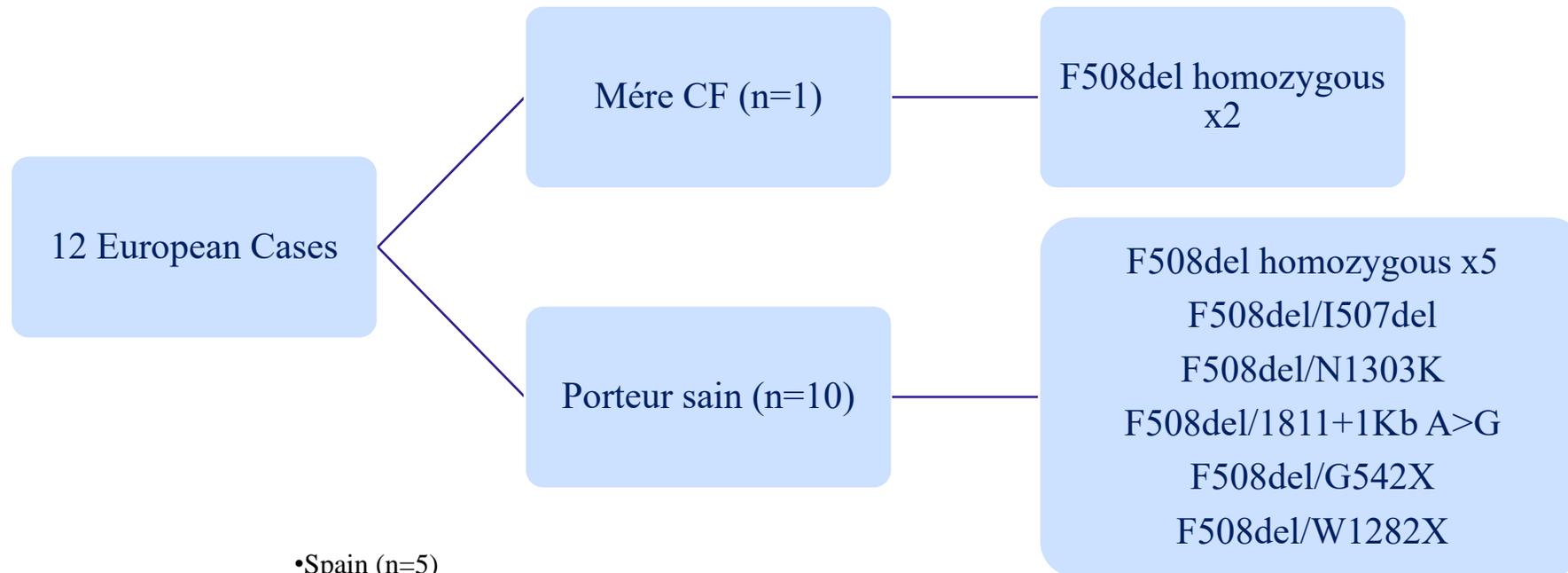
Exposition prénatale au modulateur CFTR : revue de l'expérience européenne et américaine

Sylvia Szentpetery (Charleston, United States)

Cas US



Cas Européens



- Spain (n=5)
- Italy (2)
- Germany (2)
- Sweden (2)
- Switzerland (1)

Grossesses, résolution de iléus dans la majorité des cas

U.S.

Mère avec enfant CF : n=2
Diagnostic par amniocentèse 79% (11/14)
En Moyenne à **19 & 6/7 sam**
64% (9/14) : F508del homozygote

- 93% (13/14) ont une echo anormale
 - Dilatation
 - Hyper échogène
 - Iléus méconial
 - Polyhydramnios (n=1)
- Anomalie initiale détectée à: 18-33 sa
- Iléus meconial
 - 12/14 disparaissent → durée Moyenne 12,2 semaines
 - 2 non résolus : 3,5 semaines de traitement

Europe

Mère avec enfant CF : n=4
Diagnostic par amniocentèse 83% (10/12)
58% (7/12) F508Del homozygote

- 75% (9/12) ont une echo anormale
 - Dilatation
 - Hyper échogène
 - Iléus méconial
- Anomalie initiale détectée à: 16-29 sa
- Iléus meconial
 - 6/9 disparaissent → durée Moyenne 8 semaines
 - 1 non résolu : 3 semaines de traitement et 1 à moitié dose pendant 5 semaines

Nouveau né: accès à ETI possible

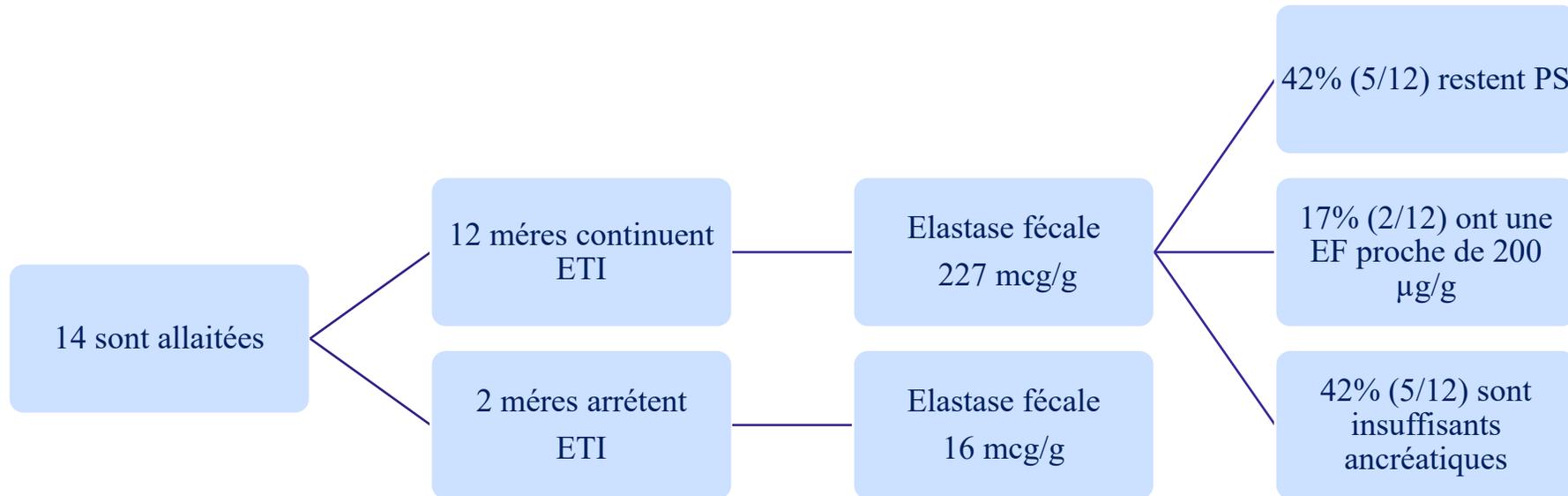
U.S

- IRT 89.4 ng/mL
- 36% (5/14) : faux négatifs
- *F508del homozygous, F508del/R553X, F508del/5G(12TG), F508del/2184insA, V456A homozygous*
- TS 62.2 mmol/L (23-115 mmol/L)
 - 14% (2/14) negative
 - 21% (3/14) intermediaire
 - 35% (5/14) <60 mmol/L
- Accès à ETI
 - 36% (n=5) ont eu ETI avant 2 ans
 - Dans un délai moyen de 9 mois de 4-21 mois (40% (n=2))

Europe

- IRT 87.4 ng/ml(62.1-173.37 ng/mL)
- TS: 83 mmol/L (40-105 mmol/L)
 - 14% (1/7) <60 mmol/L

Nouveau né: allaitement, effet net sur élastase



1 cas élevé de lipase (pic 2680) NN allaité/ETI

HyperBb non conjuguée, n=2 (**arrêt maternel**)

Syndrome de sevrage ?

2 bébés ont dû être hospitalisés en raison d'une exacerbation respiratoire : 1 peu après l'arrêt de l'ETI à 5 mois d'âge, 1 à 2 semaines de vie (soins intensifs, pas d'allaitement)

Conclusion

- Résolution du MI , mais pas forcément toujours
- Protège de complications chirurgicales post natales
- Certains BBs ont accès à ETI oral, évolution?
- Allaitement de mère sous ETI semble associé à protection de insuffisance pancréatique

48th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

4 – 7 JUNE 2025 | MILAN, ITALY

**WS06.03 Vers des lignes directrices consensuelles :
enquête internationale sur les pratiques de suivi des
bébés exposés aux modulateurs CFTR (CFTRm) in utero
et/ou via l'allaitement.**

Présentateur du résumé oral

Idan Bokobza (Londres, Royaume-Uni).

Enquete sur les pratiques et les attendus des soignants concernant l'administration de ETI en cours de grossesse

- 140 réponses (75 adultes, 65 pédiatriques)
- Grand evariabilité de prise en charge
- La plupart des centres adultes réfèrent ces enfants aux centres pédiatriques
- Les centres pédiatriques réalisent des tests hépatiques et un ex en LAF à la visite

48th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

4 – 7 JUNE 2025 | MILAN, ITALY

Fibrose kystique et grossesse : l'impact de la thérapie modulatrice

Lore David Green (Liverpool, United Kingdom)

Données rétrospectives dans le centre de Liverpool depuis 2010

- 21 Fausses couches chez 19 femmes
- 8 sans modulateurs (9 FC), VEMS
moyen 72%
- 9 sous modulateurs (10 FC), VEMS
moyen 62%
- 38 femmes (47 grossesses)
- En nette augmentation depuis 2020
- 18 grossesses sans modulateurs 29
grossesses sous modulateurs

Modulateur pendant la grossesse	non	oui
VEMS avant grossesse	78% (45-97)	73% (31-105)
VEMS pendant la grossesse	78% (36-97)	72% (39-117)
VEMS post grossesse	77% (36-99)	74% (36-122)
Variation du VEMS	-1,5(-23 + 11)	+0,8 (-18, +14)
Semaines ABT pour exacerbation	3	2
Nbre de grossesse VEMS < 60% (grossesse à risque)	13% (2)	25%(8)
Accouchement (sa)	37,5	36,9
Prématurité	28%(5)	40%(10)
césarienne	34%(6)	68%(17)
Césarienne programmée	17%(3)	48%(12)
Césarienne en urgence	17%(3)	20%(5)
Accouchement Par voie basse	67%(12)	32%(8)
Poids de naissance	2966 g (1620-3850)	2851 (1155-3880)

- Depuis 2020
- Augmentation des grossesses à haut risque (VEMS < 60%)
- Augmentation des grossesse spontanées
- Augmentation des césariennes programmées

48th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

4 – 7 JUNE 2025 | MILAN, ITALY

**Exposition foetale au médicament après
administration maternelle
d'alexacaftor/tezacaftor/ivacaftor chez un rat**

Elena Schneider-Futschik (Melbourne, Australia)

Question de recherche

- CFTR est exprimé dans le cerveau (toutes les couches du cortex et le thalamus) (Reznikov Chest 2017;151(5):1147-55)
- ETI est composé de petites molécules très lipophiles, qui pénètrent dans les tissus
- Évaluer le taux de pénétration et les remaniements biologiques qui en résultent

Conclusion

- Pas d'effet délétère en termes protéomique de l'exposition 3eme trimestre et 1ers mois: globalement très rassurant
- Les effets secondaires de ETI: sont des troubles du sommeil et du comportement alors que les effets délétères des tble d comportement
- Effets delétères des médicaments administrés in utero: hyperactivité, autisme,

Méthodologie

- Exposition foetale à ETI dans un modèle de rat F508del
- administration à la ratte gestante de E12 à E19; correspond à 3eme trimestre de grossesse neurogénese, synaptogenése)
- Exposition Postnatale de P3 à P9 (correspond à J15-2 mois)
- Analyse protéomique du tissu cérébral pour envisager des voies biologiques remaniées

Résultats

- Pénétration intracérébrale non restreinte chez le foetus, identique aux autres organes, avec accumulation
- Pénétration restreinte dans le cerveau adulte, (en particulier pour iva et teza) du fait de grand densité de transporteurs actifs dans la barrière hématoencéphalique
- Pas de différence entre rat CF (FF) ou hétérozygote (F/Normal)
- l'analyse protéomique différentielle (rats ayant reçu ETI in utero versus rats n'ayant pas reçu ETI) montre très peu de modifications
- Seule protéine sous exprimée: diminution de expression de Hb (sous-unité β 1 et α): diminution du transport d'oxygène, impact sur la réponse au stress?

48th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

4 – 7 JUNE 2025 | MILAN, ITALY

Exploring experiences of people with cystic fibrosis who have become mothers in the CFTR modulator era

Rebecca Dobra (London, United Kingdom)

- Interviews de 13 femmes CF récemment mères au sujet de l'Impact de ETI sur projet d'enfant et allaitement
- ETI Aide à surmonter les obstacles de la maladie pour devenir mère
- La grossesse induit un dilemme identitaire: mère et muco ou mère, la muco étant mise très à distance désormais
- Stratégies pour combiner CF et maternité :
 - aménagement des soins
 - Pas d'allaitement pour ne pas perdre de poids
 - remplacer la kiné par activité avec l'enfant
 - Diminution des traitements
 - Utiliser la télémédecine